Les cellules de l'immunité

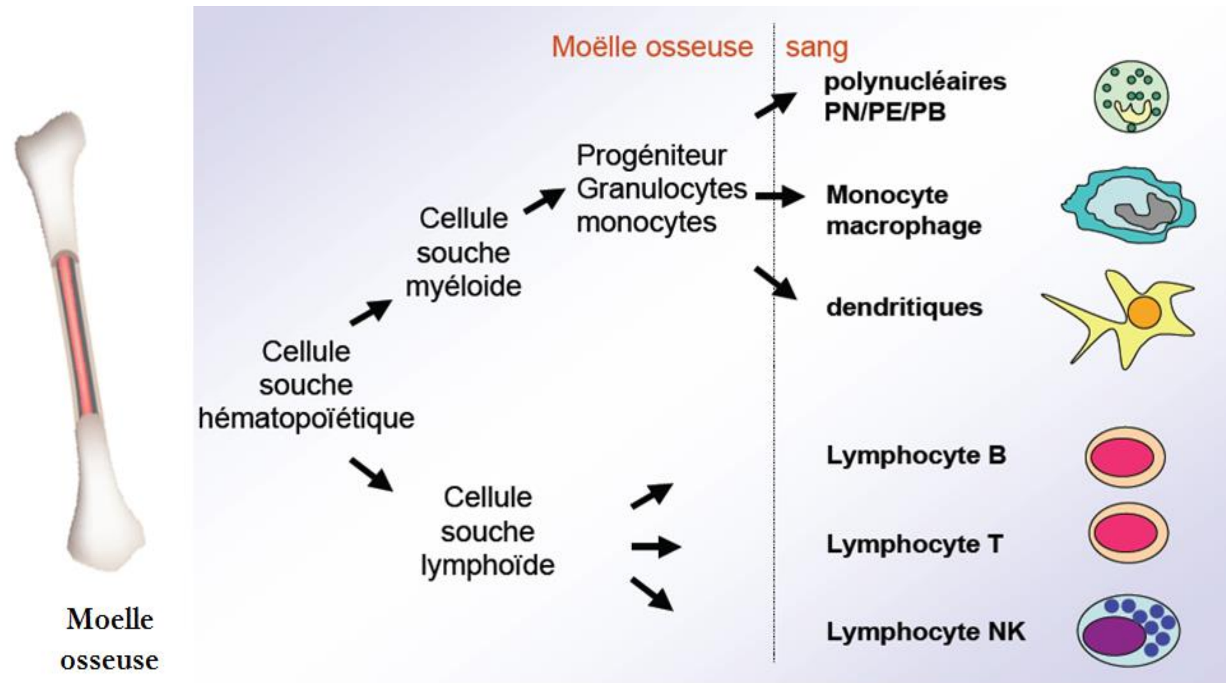
I- Introduction :

L'organisme dispose de deux systèmes de défense: l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée, encore appelée naturelle ou naïve, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation, ...) et **cellulaires** (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que **les polynucléaires**, **les cellules tueuses naturelles, ou NK pour "Natural Killer », macrophages**, ..).

L'immunité adaptative ou acquise est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, portent un seul type de récepteur capable de reconnaitre un déterminant antigénique (encore appelé épitope). La particularité de l'immunité adaptative est la mémoire immunologique. Les cellules de l'immunité adaptative sont **les lymphocytes B et T.** Ils sont respectivement responsables de l'immunité humorale et cellulaire.

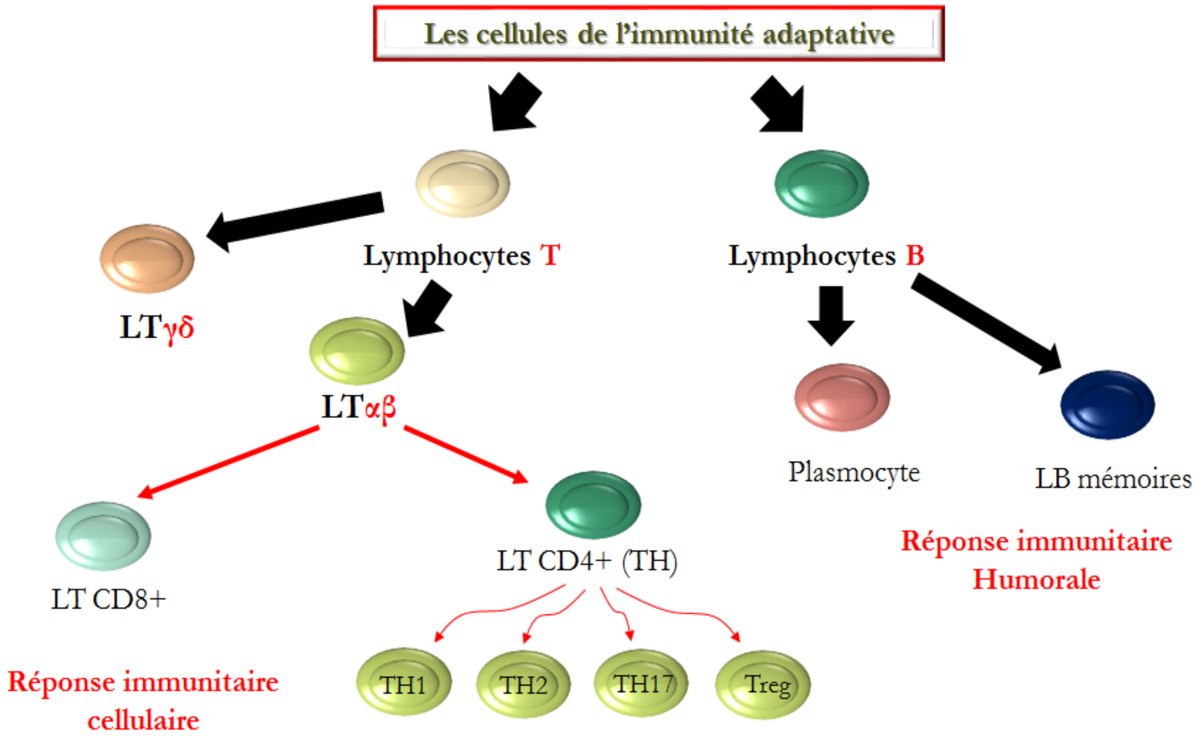
II- Ontogenèse :



La cellule souche hématopoïétique (CSH) de la moelle osseuse donne naissance à un progéniteur lymphoïde commun (PLC) et un progéniteur myéloïde commun (PMC).

Le PLC est à l'origine de la lignée lymphocytaire T, B et NK, tandis que le PMC est à l'origine des polynucléaires, des cellules dendritiques et macrophagique.

III- Les cellules de l'immunité adaptative :



Sous populations des cellules de l'immunité adaptative

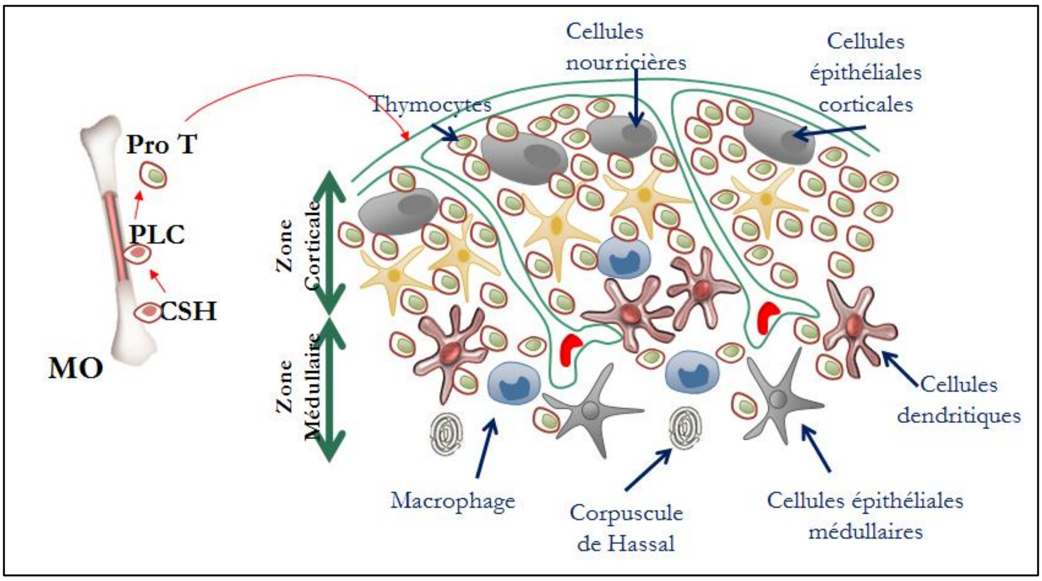
A- Les lymphocytes T :

Les lymphocytes T représentent environ 70 % des lymphocytes sanguins, soit 1100 à 1700/µL chez l'adulte.

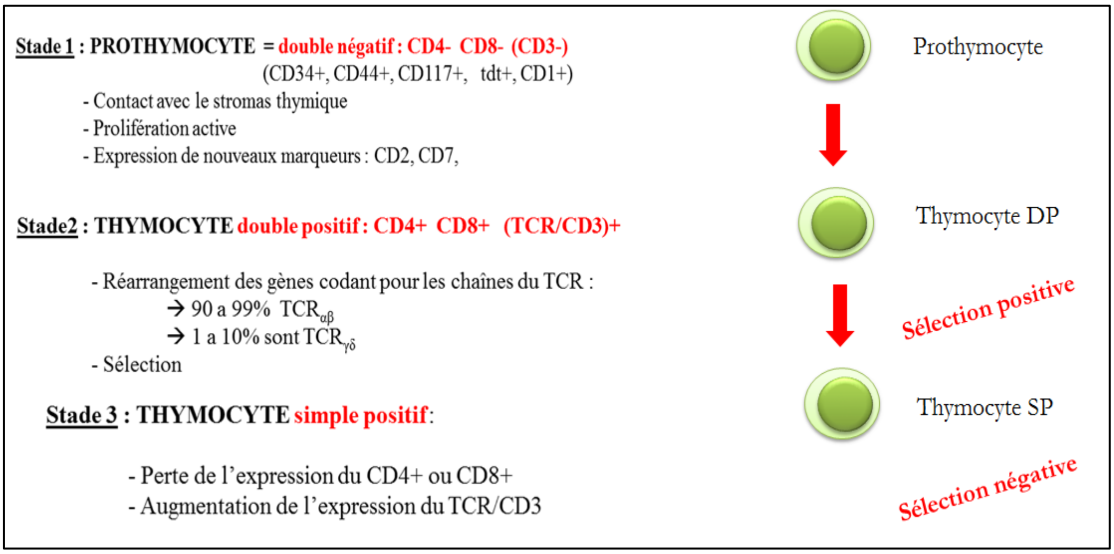
Le lymphocyte T est la cellule qui supporte l'immunité à médiation cellulaire, dont le **développement est thymo dépendant**. Ces cellules sont munis d'un **récepteur pour l'antigène appelé TCR (T Cell Receptor)**. Ce récepteur reconnait l'antigène peptidique présenté par une molécule de CMH d'une cellule présentatrice d'antigène.

1) Ontogenèse :

Les lymphocytes T se différencient dans le thymus à partir des cellules souches lymphoïdes. Le progéniteur thymique passe par différents stades de différenciation intra thymique :



Organisation Cellulaire du thymus



Différenciation intra thymique du LT

- *<u>Stade 1 : Double négative :</u>*

La cellule pro-T double négative n'exprime ni le CD4 ni le CD8. Par contre elle exprime certains marqueurs : CD2 et CD7.

- *<u>Stade 2 : Double positif :</u>*

Il y aura expression des deux molécules CD4 et CD8. La cellule est appelée double positive. On assiste au réarrangement des gènes codant pour le TCR.

- *<u>Stade 3 : Simple positif :</u>*

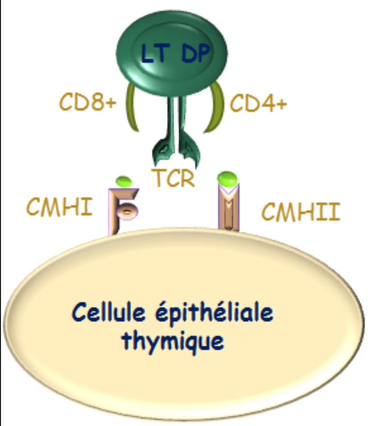
La cellule perd l'expression du CD4 ou du CD8 et devient ainsi simple positive.

Ce thymocyte, durant sa différenciation intra thymique est soumis à deux épreuves :

1- *La sélection positive :*

Cette sélection a lieu au ***stade DP*** lorsque les thymocytes expriment un TCRαβ potentiellement fonctionnel. ***Les cellules épithéliales corticales*** présentent des antigènes par les molécules de CMH aux thymocytes DP. Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH-peptide ne reçoivent pas de signal de survie et meurent.

Cette étape permet <u>l'élimination des lymphocytes T impropres à collaborer avec les molécules HLA de l'hôte</u>. En effet, la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T a toujours lieu dans le contexte du CMH. On parle de restriction de la reconnaissance de l'antigène par le CMH.

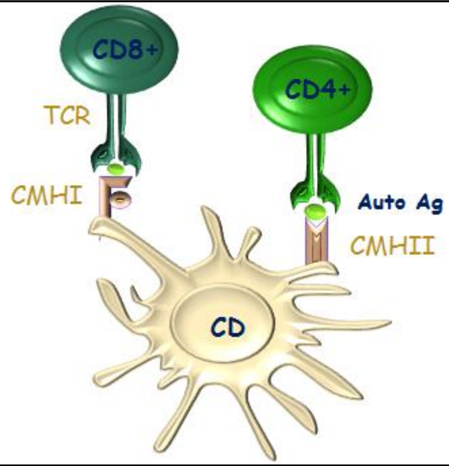


- Lieu: Cortex thymique.
- Interaction: LT DP avec la CET.
- Permet la survie des LT ayant interagit convenablement avec le CMH
- Si interaction TCR- CMHI: cellule CD 8+
- Si interaction TCR-CMHII: cellule CD4+

<u>Sélection positive</u>

2- La sélection négative :

Durant la sélection négative, les cellules dendritiques de la jonction cortico médullaire présentent par les molécules de CMH des auto antigènes (Antigènes du soi) au lymphocyte SP. La cellule qui reconnait l'auto antigène meurt.



- Lieu: Cortico médullaire
- Interaction: LT SP avec la CD.
- Déclenche l 'apoptose des LT auto réactives

<u>Sélection négative</u>

Cette étape de sélection négative constitue un <u>mécanisme central important de tolérance aux antigènes du soi.</u>

Suite à ces différentes étapes, les thymocytes donnent naissance à des lymphocytes T naïfs simple-positifs (SP) CD4+ ou CD8+ qui quittent le thymus par les vaisseaux de la jonction cortico-médullaire, pour peupler les organes lymphoïdes secondaires.

2) Marqueurs membranaires :

Un LT exprime plusieurs molécules de surface :

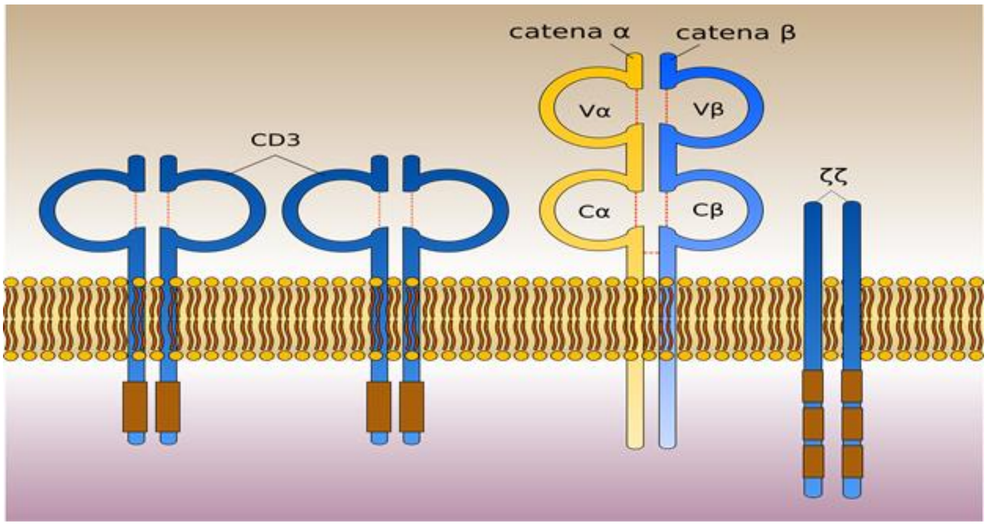
Au repos les LT expriment en plus du complexe TCR/CD3, les molécules HLA classe I, LFA-1, CD2, CD5, CD7, et la molécule de co stimulation CD28. Le LT peut porter soit le CD4 soit le CD8.

Après activation, le lymphocyte T exprime un certain nombre de nouveaux marqueurs membranaires notamment les molécules HLA classe II, le CD25 et CD40-L.

- **Structure du complexe TCR - CD3 :**

Le TCR est un hétéro dimère composé d'une chaîne α et d'une chaîne β (Ou d'un hétéro dimère : chaine γ et chaine δ) comportant chacune un domaine variable et un domaine constant.

Chaque TCR est différent d'un lymphocyte T à l'autre, les différences étant liées à des modifications dans les régions variables des chaînes qui le composent. Ces deux chaînes sont reliées par un pont disulfure. La partie intra cytoplasmique (COOH terminale) du TCR est courte.



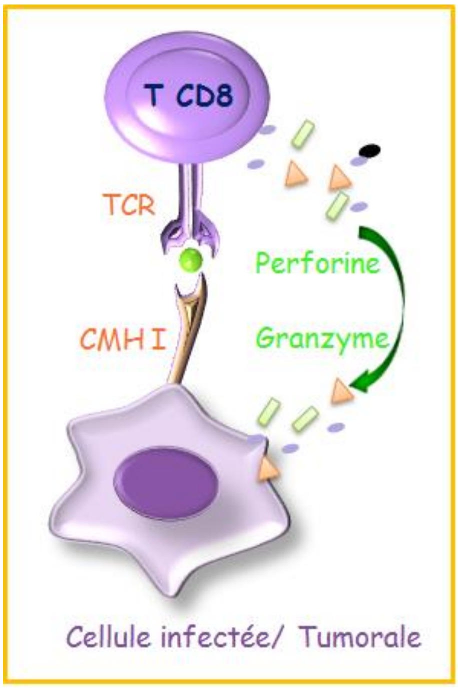
Structure du complexe TCR/ CD3

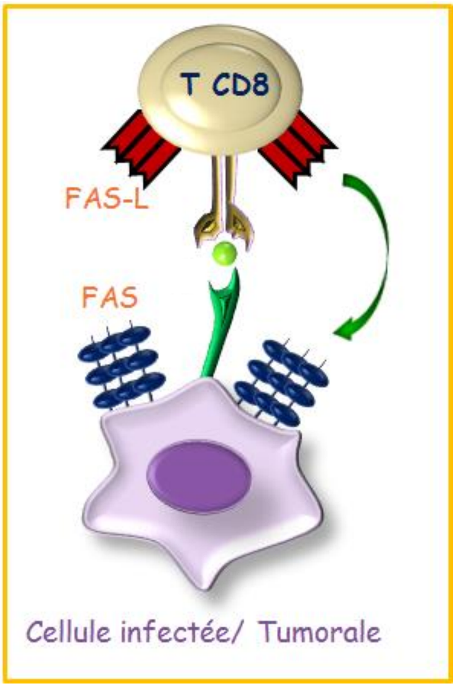
Le TCR qui reconnaît l'antigène est associé au complexe CD3 qui transmet un signal à l'intérieur de la cellule. Le complexe CD3 est formé de plusieurs peptides invariants : les chaînes γ, δ, ε, et ζ. Ces chaines possèdent une longue portion intra cytoplasmique avec plusieurs motifs de type ITAM (Immuno-receptor Tyrosine Activation Motif) à l'origine de la transduction d'un signal d'activation.

3) Sous populations et fonctions :

Les LT sont subdivisés en deux sous populations LT CD8+ et LT CD4+.

a) **Les LTCD8+** sont des cellules cytotoxiques impliquées dans la cytotoxicité à médiation cellulaire vis-à-vis les cellules tumorales et les germes intra cellulaires.





<u>Mécanismes de cytotoxicité des LT CD8+</u>

Les mécanismes de cytotoxicité impliquent la voie des récepteurs de mort cellulaire (FAS-FAS-L) ainsi que la voie des perforines granzymes.

b) **<u>Les LTCD4 Helper ou auxiliaires</u>** produisent différentes cytokines.

- ***<u>Les LTCD4+ TH1 :</u>***

Secrètent l'IL-2, l'INF-γ et le TNFb et sont essentiellement impliqués dans la coopération avec les LT cytotoxiques (cytotoxicité à médiation cellulaire) et les macrophages. Les lymphocytes TH1 sont donc particulièrement impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire.

- ***<u>Les lymphocytes T Helper de type TH2 :</u>***

Produisent l'IL-4, l'IL-5, et l'IL-13 et sont donc préférentiellement concernés par la coopération avec les lymphocytes B (immunité humorale).

- ***<u>Les LT régulateurs :</u>***

Ce sont des cellules T CD4+ dont la fonction est le contrôle périphérique des clones auto réactifs, ainsi que la régulation de toute réactivité exagérée du système immunitaire après son activation. Cette fonction régulatrice est

assurée par des molécules membranaires ainsi que par la production de cytokines immuno suppressives telles que TGF-β et IL-10.

- ***Les LTH17 :***

Ce sont des cellules CD4+ qui jouent un rôle important sans l'inflammation et la défense anti infectieuse (Pathogènes extra cellulaires). Elles sont caractérisées par la capacité à produire une cytokine inflammatoire l'IL-17.

B- Les lymphocytes B :

Les LB sont le support de **l'immunité adaptative humorale « Anticorps ».** Ils représentent 5-15% des lymphocytes sanguins.

Ils reconnaissent l'antigène grâce à leur récepteur de surface BCR (B Cell Receptor) Cette reconnaissance induit la différenciation des LB en plasmocytes (Cellule productrice d'anticorps), et en LB mémoire.

1) Ontogenèse :

Chez les oiseaux, la lymphopoïèse B a lieu au niveau de la **B**ourse de Fabricius.

Chez l'homme, la lymphopoïèse B se déroule au niveau de la moelle osseuse (**B**one marrow).

Le développement des lymphocytes B se fait en deux phases principales :

La première phase de différenciation et de maturation des lymphocytes B est **indépendante de l'antigène**. Elle se déroule dans la moelle osseuse et aboutit à la génération de lymphocytes B immatures exprimant une immunoglobuline de surface capable de reconnaître un antigène= Lymphopoïèse.

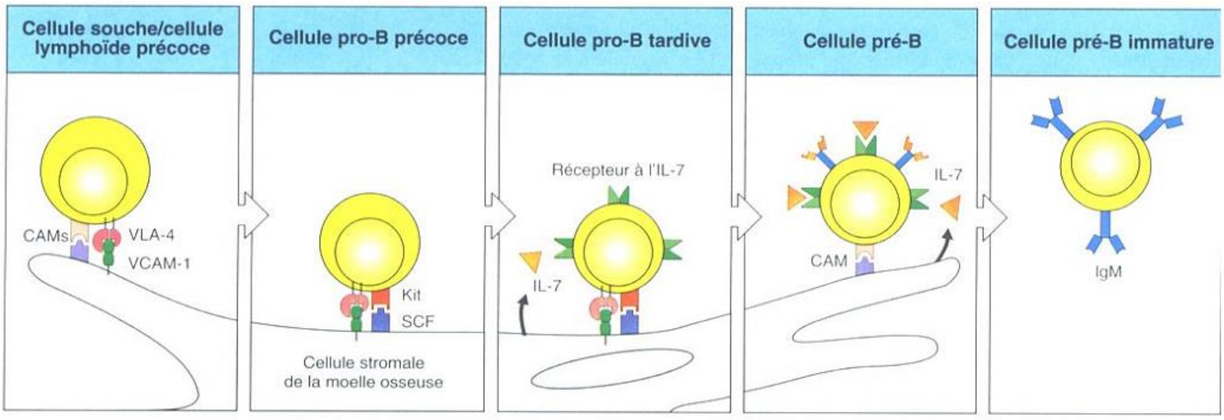
La seconde phase d'activation et de différentiation finale, est **dépendante des antigènes**, au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

Comme toutes les cellules sanguines, les lymphocytes B dérivent d'une cellule souche hématopoïétique au niveau de la moelle osseuse. Son développement passe par différents stades, à plusieurs niveaux , pour aboutir à la fin à des effecteurs matures.

- la cellule pro-B (pro génitrice B) : elle dérive directement de la cellule souche lymphoïde avec les gènes des Immunoglobulines en configuration germinale. Le réarrangement des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines est entamé.

- la cellule pré-B (précurseur B) : *Il y a réarrangement des gènes des chaines légères.* L'expression de l'IgM sur la membrane annonce le passage au stade suivant, celui de cellule B immature.

- la cellule B immature : définie par l'expression de l'IgM membranaire en association avec les chaînes Igα–Igβ, la cellule B immature subit le processus de sélection négative aboutissant à la délétion clonale des LB dont l'IgM membranaire interagit avec une forte affinité avec un antigène du soi exprimé dans la moelle osseuse.



Ce LB quitte la moelle osseuse pour **rejoindre la rate** ou il continue sa maturation. A ce niveau ces cellules sont désignées sous le terme Lymphocytes B transitionnels et ils sont subdivisées en: **T1 et T2**, en se basant sur le phénotype membranaire et les caractéristiques fonctionnelles.

Une partie des LB T1 restent au niveau de la zone marginale, où ils se différencient en **Lymphocytes B de la zone marginale**.

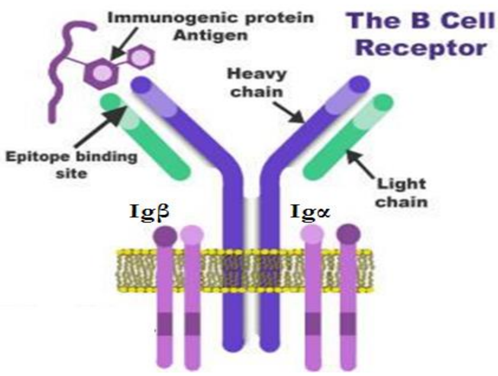
Les autres LB T1 migrent vers la zone folliculaire des organes lymphoides secondaires et deviennent T2 qui expriment en plus de l'IgM, une **IgD** de méme

spécificité antigènique. Une fois que les B T2 sont au niveau de la zone folliculaire, ils se différencieront en **lymphocytes B matures folliculaires.**

2) *Marqueurs de surface :*

Au repos, le lymphocyte B exprime des molécules d'IgM et d'IgD membranaires de même spécificité antigénique constituant l'ensemble du module de reconnaissance qui s'associent avec des molécules d'Igα/Igβ comme module de transduction de signal donnant ainsi l'ensemble du BCR (B Cell Receptor).

Il exprime aussi des corécepteurs notamment le CD19 et le CD21.



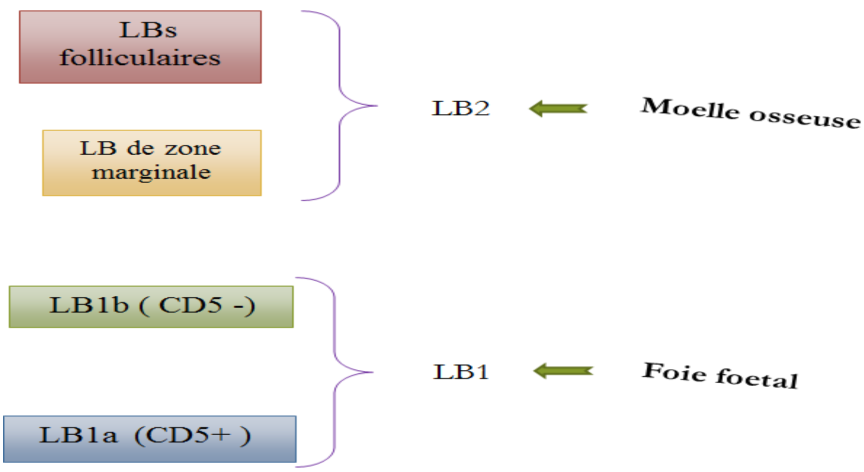
Structure du BCR

Le LB exprime des molécules de façon constitutive des molécules de co-stimulation comme le CD40 et CD80.

Il exprime des molécules CMHI et CMHII et des récepteurs de chimiokines.

Après activation, le LB exprime de nombreux TLRs.

3) *Sous populations :*



- **LB1 :**

Les LB1 représentent une population mineure des LBs, environs 5% des LBs mais ont bonne potentialité d'auto renouvèlement. Ils apparaissent tôt dans la vie embryonnaire (Elles dérivent du foie fœtal). Les LB1 sont caractérisés essentiellement par la production des **Anticorps naturels (IgM).**

- **LB2 :**

➢ **LB de la zone marginale « LBZM » :**

Comme leur nom l'indique, ils sont localisés au niveau de la zone marginale de la rate, zone intermédiaire entre la pulpe rouge et la pulpe blanche. Ces cellules sont capables de répondre rapidement aux *Ag T-indépendants* en se différenciant en cellules sécrétrices d'Anticorps, ainsi, la production très rapidement des Anticorps de classe IgM dirigés contre ces antigènes.

➢ **LB Folliculaires :**

Ils Possèdent la capacité de coloniser les ganglions lymphatiques. Ils circulent en permanence entre le sang et les zones B des organes lymphoïdes périphériques jusqu'à la rencontre de l'Ag. Ils dépendent des LT Helper pour la réponse aux Ag peptidiques.

Après activation par leur rencontre avec l'antigène, les lymphocytes B peuvent soit se différencier rapidement en plasmocytes à IgM à courte durée de vie, soit former les centres germinatifs où ils subissent les processus d'**hypermutation somatique** et de **commutation isotypique,** avant de se différencier en cellules B mémoires ou en plasmocytes à long durée de vie.

4) Activation et différenciation des lymphocytes B :

L'activation du lymphocyte B peut être par des antigènes thymo-indépendant ou thymo-dépendant. Cette activation entraine leur prolifération et différentiation.

En absence d'activation induite par un Ag , les LB naïfs de la périphérie ont une durée de vie courte et meurent en quelques semaines par apoptose.

- ***Ag thymo-indépendants (Ag TI):***

Cette activation ne requière pas un contact direct avec les LTH ; elle donnera une réponse immunitaire faible et ne contribue pas à l'élaboration d'une mémoire immunitaire.

Il existe deux types d'Ag thymo-indépendants :

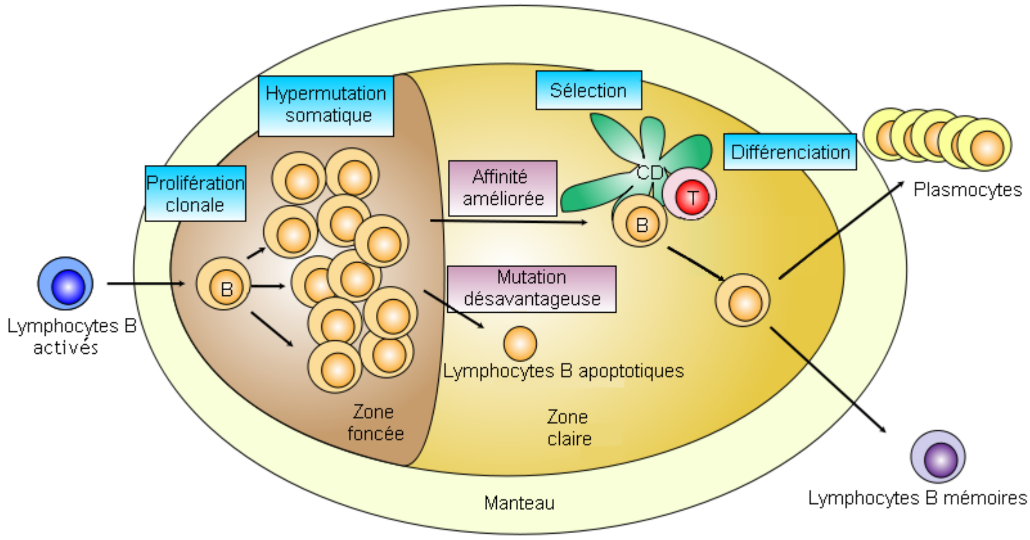
- Ag thymo-indépendants **type I** : dont la plupart sont des activateurs polyclonaux capable d'activer les LB en dehors de leur spécificité antigénique.
- Ag thymo-indépendants **type II** : molécules à motifs répétitifs tel que la flagélline bactérienne.

Ag thymo-dépendants (Ag TD) :

La réponse aux Ag TD (Ag protéiques) se fait au niveau des organes lymphoïde secondaires (ganglion lymphatique, rate…). Ces organes renferment des follicules lymphoïdes qui sont le siège de la réponse folliculaire (réaction du centre germinatif).

Cette activation nécessite un contact direct entre les LB et les LTH et aboutie a la génération de mémoire et plasmocytes a longue durée de vie.

Suite aux contacts avec un antigène, des follicules lymphoïdes secondaires caractérisés par l'existence de centres germinatifs sont formés, avec une croissance exponentielle de cellules B dans le centre des follicules (**Zone sombre**); Ces cellules montrent un taux de mutation dans les gènes des Immunoglobulines extrêmement élevé (hypermutation somatique) qui permet de produire des anticorps d'affinité élevée. Ils se transforment en petites cellules (**centrocytes**) et quittent la zone foncée. Ces centrocytes forment **la *zone claire*** du centre germinatif dans laquelle ils entrent en contact avec un réseau dense de cellules dendritiques.



Centre germinatif

Le centre germinatif est le siège de 03 évènements importants :

❖ ***HYPERMUTATION SOMATIQUE : SHM***

C'est un processus par lequel des **mutations ponctuelles** sont introduites dans les **régions variables** des chaînes lourdes et légères du BCR suite à l'activation du BCR par liaison à un antigène et grâce à l'aide des LT. La SHM a pour but l'augmentation de l'affinité des Anticorps produits.

❖ ***LA COMMUTATION ISOTYPIQUE : CSR***

La **commutation de classe** ou **CSR** (pour *« Class Switch Recombinaison »*) est un processus qui sert au remplacement du locus Cμ par un autre locus, afin d'exprimer une immunoglobuline d'un autre isotype : IgA, IgG… qui aura un rôle bien déterminé au sein de l'organisme. En effet le choix de l'isotype se fait suivant la réponse immunitaire voulue. La CSR a pour but donc l'acquisition de nouvelles fonctions biologiques.

❖ ***GENERATION DE PLASMOCYTES ET DE LB MEMOIRES:***

1. Les plasmocytes :

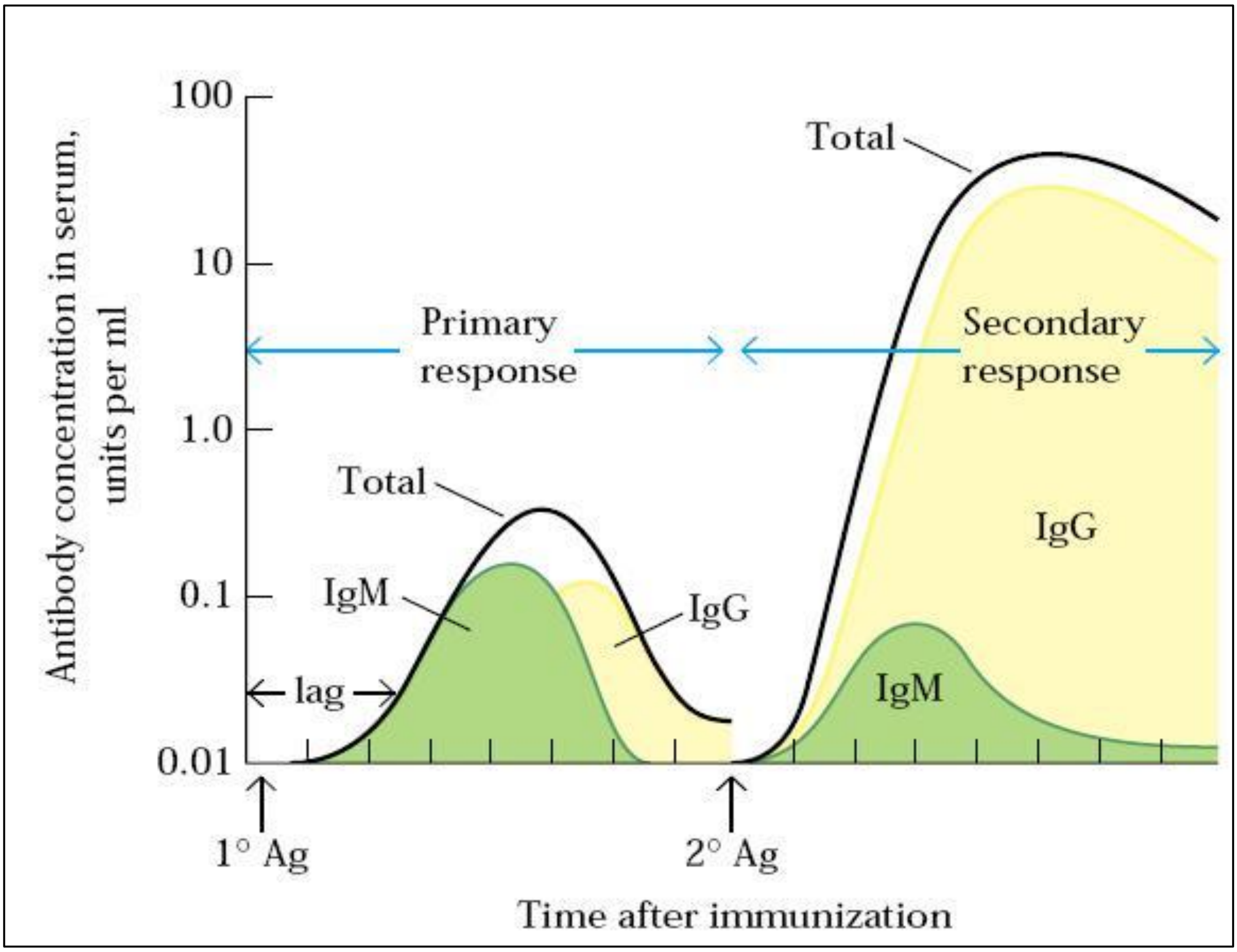
Les plasmocytes (PC) sont le stade de différenciation terminal des LB. Ce sont des cellules spécialisées dans la ***sécrétion d'anticorps*** ; ils peuvent secréter plusieurs centaines à plusieurs milliers d'anticorps par seconde.

Les plasmocytes à longue durée de vie issus des réponses folliculaires forment des foyers au niveau de la ***Moelle osseuse***. Ces PC sont retrouvés à proximité des cellules stromales médullaires.

2. Les Lymphocytes B mémoires :

Les LB du centre germinatif qui expriment des BCRs de haute affinité sont sélectionnés positivement et quittent le centre germinatif pour entrer dans le compartiment des LB mémoires et circulent dans les organes lymphoïdes et dans le sang.

Ce sont le support de la ***réponse secondaire***, avec la capacité de générer une réponse Anticorps accélérée et de forte amplitude (susceptible de conférer une protection après une injection de rappel).



Réponse humorale primaire et secondaire.

IV- Les cellules de l'immunité innée :

A- Les lymphocytes NK « Natural Killer » :

Les cellules NK dérivent de la cellule souche hématopoïétique et partagent avec les lymphocytes T et B le même précurseur lymphoïde commun.

Elles représentent 5 à 10% des lymphocytes du sang périphérique. La plupart des NK ont une morphologie de grands lymphocytes granuleux, avec un cytoplasme riche en granules cytotoxiques.

Elles sont Capables sans immunisation préalable et de façon très rapide de:

- Cytotoxicité vis-à-vis les cellules tumorales, et les cellules infectées par les virus. Elles disposent de mécanismes de lyse proches de ceux des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques comme l'exocytose de protéines lytiques (granzyme B, perforine) ou l'utilisation de récepteurs de mort.
- Produire les cytokines inflammatoires.

a) Récepteurs de la cellule NK :

Les cellules NK expriment différentes combinaisons de récepteurs qui peuvent être soit **activateurs inhibiteurs.**

1- Récepteurs activateurs :

- KIR activateurs "Killer Ig like receptor".
- Récepteurs de la cytotoxicité naturelle : NCR (natural cytotoxicity receptors) qui reconnaissent (certaines hémagglutinines virales).
- Le NKG2D est un homodimère transmembranaire. Les ligands identifiés du NKG2D sont représentés par Les molécules de stress cellulaire (MICA) et B (MICB) et ULBP16.
- Récepteur d'ADCC (Cytotoxicité dépendante des anticorps) : Reconnait des anticorps IgG déjà fixés sur une cellule cible.

2- Récepteurs inhibiteurs :

- KIR inhibiteurs et le dimère CD94/NKG2A.

Les récepteurs inhibiteurs reconnaissent d'une façon générale des molécules HLA de classe I du soi.

Une sorte de *balance* est établie entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs :

- Si le ***signal inhibiteur*** (fourni par l'interaction des récepteurs inhibiteurs avec les molécules du CMH) est puissant la cellule ne s'active pas.
- Si au contraire, ***le signal activateur*** l'emporte (Infection ou dégénérescence tumorale) la cellule NK s'active.

b) Reconnaissance de la cible et activation des cellules NK :

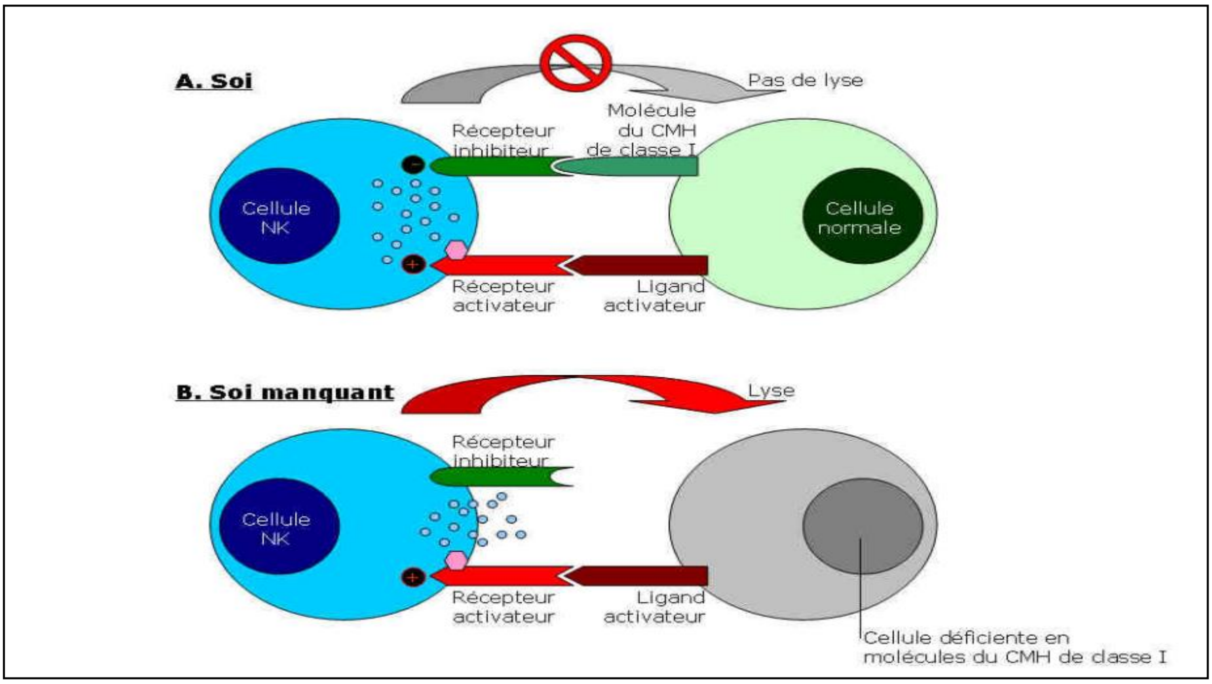
Le soi manquant :

Les cellules NK ont la capacité de détecter directement les cellules transformées ou les cellules infectées et de répondre immédiatement à de tels stimuli de façon non restreinte au CMH.

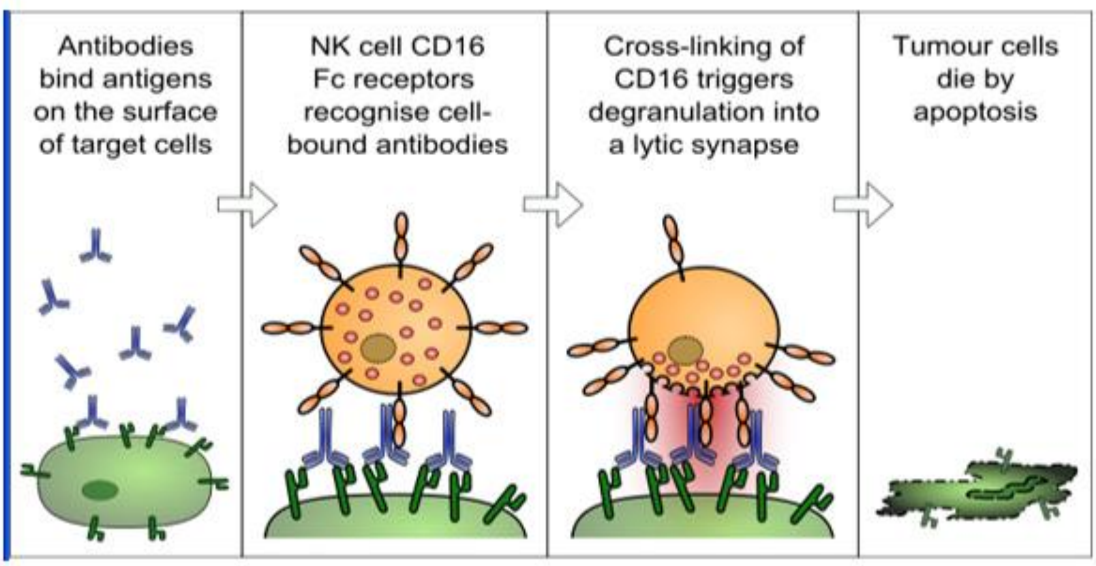
a- Lorsqu'elle interagit avec une cellule autologue normale, la cellule NK peut recevoir des signaux activateurs mais ces signaux sont compensés par les signaux reçus via les récepteurs inhibiteurs qui reconnaissent leurs ligands du CMH de classe I du soi.

b- Si la cellule cible perd l'expression des molécules de CMH-I par exemple dans le cas d'une infection virale ou un processus tumoral, les récepteurs inhibiteurs des lymphocytes NK ne sont plus engagés. Le lymphocyte NK ne reçoit plus de signaux inhibiteurs et la cellule cible est lysée. C'est de cette façon que les lymphocytes NK perçoivent le soi manquant et s'activent.

C'est la reconnaissance de la perte de soi, « missing self », proposé pour la première fois par Klaus Kärre.



- ***Par les NCR (en cas d'infections virales).***
- ***Par le NKG2D (Le cas de tumeurs).***
- ***Récepteur d'ADCC : Cytotoxicité dépendante des anticorps) : CD16.***



ADCC : Cytotoxicité dépendante des anticorps

c) Fonctions des cellules NK :

En réponse à une stimulation, les 2 fonctions des cellules NK peuvent être activées :

- **La cytotoxicité** vis-à-vis de cellules cible via la libération de perforines et de granzymes ou l'expression de ligands des récepteurs de mort cellulaire et par ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des AC).
- L'activation d'autres cellules de l'immunité via la **sécrétion d'INF-γ et d'autres cytokines.**

B- Les cellules dendritiques:

Les cellules dendritiques représentent une population hétérogène. Deux grands sous-types sont individualisés, qui diffèrent sur les plans phénotypique et fonctionnel, ***les cellules dendritiques myéloïdes et les cellules dendritiques plasmacytoïdes.***

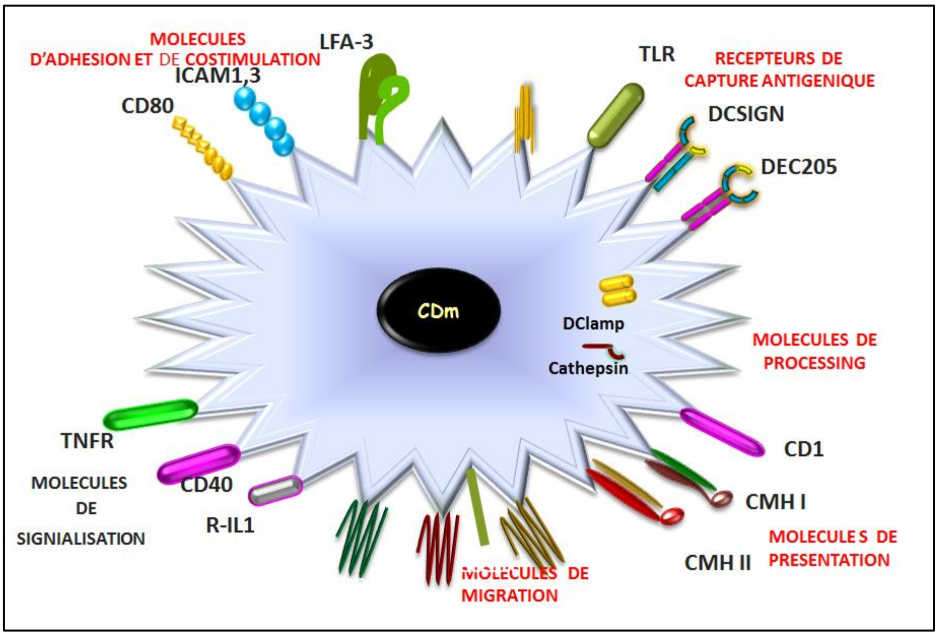
Les cellules dendritiques sont spécialisées dans la ***capture, l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T***. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes **professionnelles** (Les seules capable d'activer un lymphocyte T naïf).

Les cellules dendritiques représentent de ce fait le **lien** entre l'immunité innée et l'immunité spécifique adaptative.

1- Phénotype :

La Cellule dendritique exprime plusieurs molécules essentielles pour son activité :

- Récepteurs de capture antigénique : TLR, NLR, récepteur du Fc des Immunoglobullines….
- Molécules de présentation antigénique : Molécule HLAI et HLA II.
- Molécules de co stimulation : CD40.
- Récepteurs de cytokines, de chimiokines et des molécules d'adhésion.



Phénotype de la cellule dendritique

2- Localisation :

Les cellules dendritiques sont très nombreuses dans tous les tissus en contact avec le milieu extérieur dans lesquels elles forment un réseau de **cellules sentinelles**, notamment au sein des épithéliums muqueux (bouche, œsophage, poumon, vagin, utérus, vessie…) et dans la peau. En cas de signal de danger, elles peuvent atteindre rapidement toute zone inflammatoire.

3- Reconnaissance et capture de l'antigène :

Les cellules dendritiques sentinelles sont dispersées dans la majorité des tissus et se trouvent dans un état **immature.** Dans cet état, elles disposent d'une grande capacité à reconnaître et à capturer les antigènes.

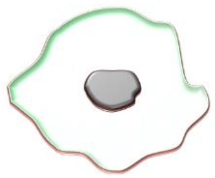
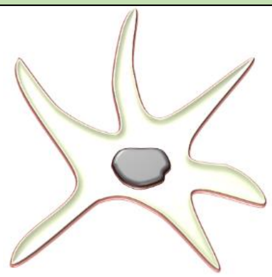
Différents mécanismes peuvent être utilisés par les cellules dendritiques pour capturer les antigènes :

Micro pinocytose : Les antigènes solubles sont captés par micro pinocytose. Ce mécanisme consiste en la formation de replis membranaires qui s'intègrent dans le cytoplasme sous forme de petites vésicules.

Les antigènes solides (ou particulaires) sont captés **par endocytose et phagocytose**. Les cellules dendritiques immatures expriment de nombreux récepteurs qui facilitent l'endocytose : *récepteur du mannose* « qui reconnait les

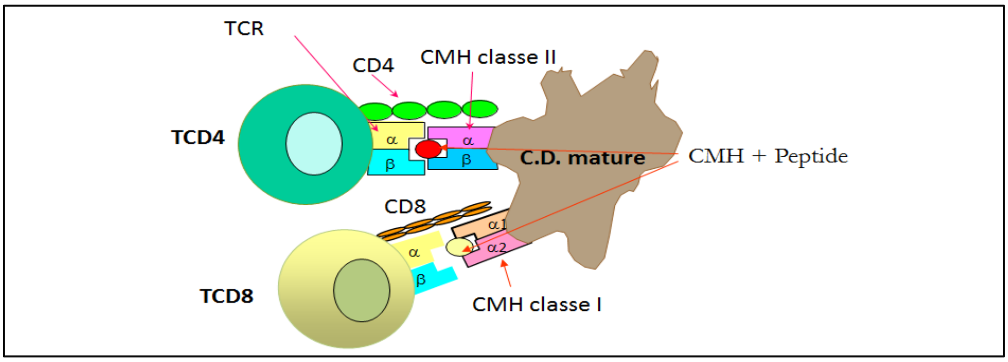
résidus mannoses de certains germes **»,** les récepteurs pour *le fragment constant des immunoglobulines*, les récepteurs « *scavengers* » (éboueurs) qui se lient aux lipoprotéines modifiées et permettent leur phagocytose….

La cellule dendritique immature, après la capture de l'antigène, quitte les tissus périphériques pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires et subit trois changements :

	CD immature	**CD mature**
Morphologique		 Emission des dendrites
Phénotypique	Molécules de capture+++++ Molécules de présentation+	Molécules de capture+ Molécules de présentation+++++
Fonctionnel	Capture antigénique	Présentation antigénique

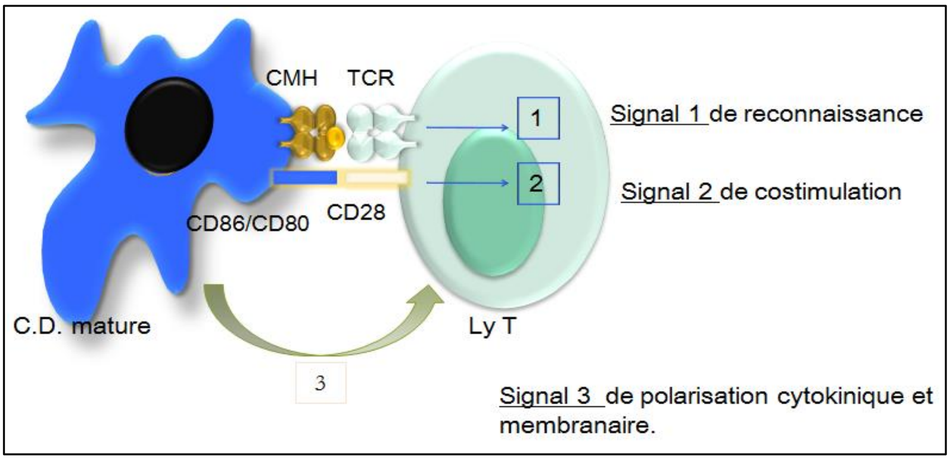
4- <u>**Présentation de l'antigène aux LT :**</u>

La CD dégrade l'antigène et le charge sur les molécules de CMH à fin de le présenter aux Lymphocytes T CD4+ « Par les molécules CMHII » et au LT CD8+ « par les molécules CMHI ».



<u>Présentation de l'antigène au LT CD4+ et au LT CD8+</u>

Elle fournit les signaux nécessaires à l'activation de ces cellules :



Signaux d'activation des LT

C- Les monocytes/ macrophages :

Le monocyte appartient au système des phagocytes mononuclées dont l'origine est médullaire à partir du progéniteur myéloïde commun qui passe par plusieurs stades de différenciation pour donner naissance à un monocyte.

Les monocytes passent au niveau sanguin et restent environ 24 heures dans le sang circulant (1/2 vie = 8 heures) puis quittent ce dernier pour les tissus où ils achèvent leur maturation en devenant un **macrophage.**

Les principales cellules macrophagiques de l'organisme sont : Les cellules de Kûpffer du foie, les macrophages de la moelle osseuse, les macrophages des organes lymphoïdes (rate, ganglions), les macrophages alvéolaires du poumon, les histiocytes du tissu conjonctif, les macrophages séreux de la plèvre et du péritoine, les macrophages glomérulaires rénaux, la microglie, les ostéoclastes …

1- Phénotype :

- Molécules HLA I et II.
- Molécules de capture antigénique et d'endocytose : CD14, TLR, NLR, Récepteur du segment Fc des Immunoglobulines…
- Molécules d'adhésions……

2- Fonction de phagocytose :

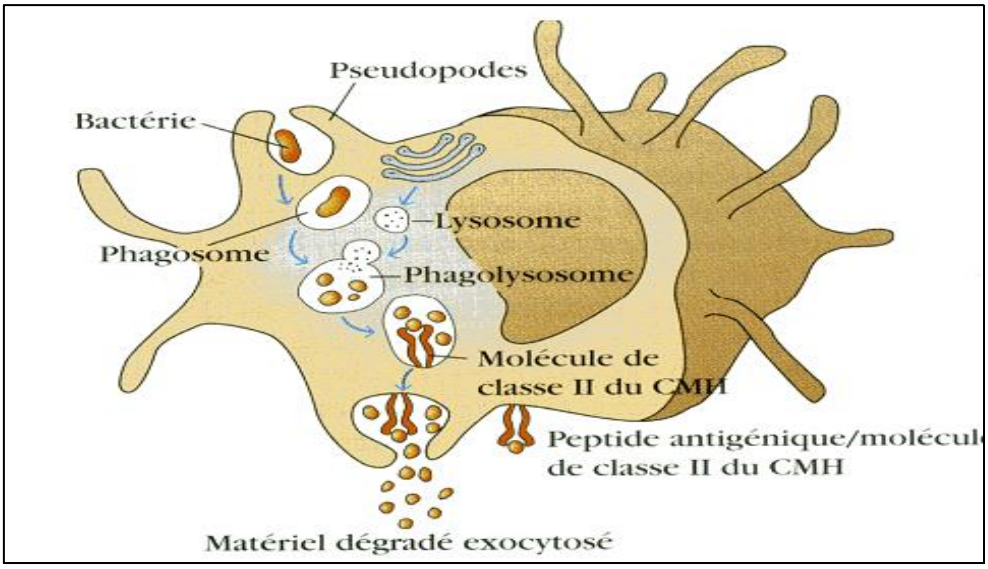
La phagocytose désigne la faculté qu'ont certaines cellules de capter, internaliser et, dans la majorité des cas, dégrader des particules inertes ou viables d'une taille ≥ 100 nm. Cette fonction est partagée par deux variétés de leucocytes ***: les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes-macrophages.***

La phagocytose se déroule en trois étapes:

1- Adhésion de la cellule phagocytaire au substrat à phagocyter,

2- Ingestion ou internalisation du substrat à l'intérieur d'un phagosome,

3- Fusion phagosome-lysosome aboutissant généralement à la destruction (ou dégradation) du substrat phagocyté.



Processus de phagocytose

3- Mécanismes de la destruction microbienne :

Les systèmes moléculaires effecteurs de l'activité lytique des cellules phagocytaires relèvent de 2 types de mécanismes :

- ***Mécanismes oxygène-dépendants :***

Faisant intervenir l'explosion respiratoire, processus métabolique aboutissant à la génération de radicaux oxygénés libres toxiques (anion super oxyde, radical hydroxyle OH, peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée H2O2) à partir de

l'oxygène moléculaire par le complexe NADPH-oxydase. Ces agents actifs générés sont hautement toxiques pour les microbes.

- ***Mécanismes indépendants de l'oxygène :***

Faisant intervenir l'acidification de la vacuole de phagocytose et surtout l'activité lytique des enzymes microbicides (lysozyme et autres hydrolases, élastase, cathepsine G et autres protéases), d'une part et le pouvoir bactéricide, indépendant de leur éventuelle activité enzymatique, des protéines cationiques encore appelées protéines antibiotiques (défensines, cathepsine G…) d'autre part.

4- **Fonction de présentation de l'antigène aux LT :** Le Macrophage est capable de présenter des antigènes aux lymphocytes T. C'est une cellule présentatrice d'antigène.
5- **Autres fonctions du macrophage :** Sécrétion de cytokines inflammatoires, de facteurs de croissance….

D- Les Polynucléaires :

Les polynucléaires sont des cellules de 12 à 15 µm de diamètre auxquelles la possession d'un noyau polylobé a valu la dénomination erronée de polynucléaires. Leur cytoplasme contient de nombreuses granulations d'où l'autre appellation souvent utilisée pour désigner ces cellules : granulocytes.

Selon la coloration de leurs granules intra-cytoplasmiques les polynucléaires sont répartis en 3 types distincts :
- Polynucléaires neutrophiles (PNN) : cellules phagocytaires et cytotoxiques.
- Polynucléaires éosinophiles (PNE) : cellules cytotoxiques.
- Polynucléaires basophiles (PNB) : interviennent avec les mastocytes dans les réactions d'hypersensibilité immédiate médiées par les IgE.

1- Les polynucléaires neutrophiles PNN :

Les PNN sont des *cellules phagocytaires*. Elles représentent **50 à 70 % des leucocytes** circulants et plus de 90% des polynucléaires circulants. En cas d'infection ou de réaction inflammatoire, les PNN sont les premières cellules à arriver sur place.

Leur durée de vie est courte de 2 à 3 jours seulement. Ils interviennent dans les infections aigues. Ils constituent un puissant système de défense contre les agents pathogènes, principalement les bactéries et les champignons.

Les activités microbicides et cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles comprennent la microbicidie dépendante de l'oxygène « Poussée oxydative » et la microbicidie indépendante de l'O2 « Dégranulation de molécules anti microbienne ».

En plus de son rôle comme étant une **cellule phagocytaire**, le PNN est une cellule qui **secrète** un ensemble de molécules : Des médiateurs lipidiques « pleucitriéne, Tromboxanes » dont le rôle est d'augmenter la perméabilité vasculaire ainsi que des cytokines inflammatoires.

2- Les polynucléaires éosinophiles PNE:

Les PNE représentent 1 à 4 % des leucocytes circulants. Leur taux augmente en cas de parasitose ou d'allergie.

Les PNE sont des cellules cytotoxiques qui agissent en libérant le contenu lytique « Elastases, catalases, prostaglandines, ... » de leurs granules intra-cytoplasmiques dans le milieu extracellulaire contre des cibles trop importantes pour être ingérées : vers,schistosomes...

Les PNE sont dotés d'un récepteur de faible affinité pour le fragment Fc des IgE (FceRII = CD23) et du récepteur de moyenne affinité pour le fragment Fc des IgG (FcgRII = CD32), ce qui leur permet d'agir aussi par cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) et de jouer ainsi un rôle important dans l'immunité anti- parasitaire et plus particulièrement anti-helminthes.

3- Les polynucléaires basophiles PNB:

E- Mastocytes :

Les PNB et les mastocytes sont des cellules non phagocytaires et non cytotoxiques. Elles participent aux réponses immunitaires naturelles grâce à leur capacité de produire en abondance de nombreux médiateurs de l'inflammation aiguë : histamine (stockée dans les granules intra-cytoplasmiques), prostaglandines (PG) et leukotriènes (LT).

Elles jouent surtout un rôle clé dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) grâce à leur récepteur membranaire de forte affinité pour le fragment Fc des IgE (Fce-RI).

Les basophiles et les mastocytes se différencient dans la moelle osseuse. Les PNB restent dans le sang circulant tandis que les mastocytes gagnent rapidement les tissus périphériques où ils parachèvent leur maturation en mastocytes muqueux (muqueuses intestinale, broncho alvéolaire…) ou en mastocyte tissulaire (tissus conjonctifs).

V- Les Lymphocytes T γδ :

Les lymphocytes T γδ sont dans l'ensemble des populations minoritaires par rapport aux lymphocytes T αβ chez l'Homme.

Se sont des Cellules cytotoxiques Issues de la lignée lymphoïde; Elles expriment à leur surface un **TCR constitué d'un hétérodimère γδ associé auCD3.**

Elles reconnaissent directement **l'Ag sans apprêtement et sans restriction par le CMH.**

Elles Jouent un rôle important dans l'immunité innée:

- Elimination des cellules infectées (Par un virus, bactérie ou parasite).
- Défense anti tumorale.

a- Phénotype :

- TCR γδ.
- Des Récepteurs NKR (Activateurs et inhibiteurs) : : CD94/NKG2A, NKG2D.
- CD16 : (FcγRIIIA) impliqués dans le phénomène d'ADCC.

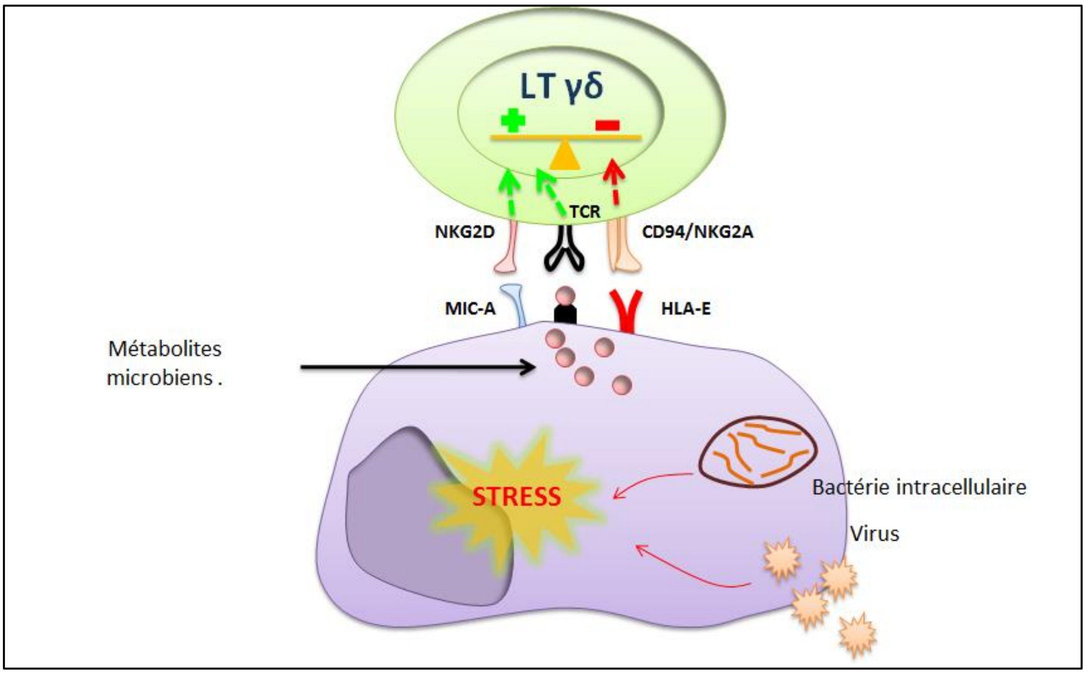
NKR	Ligands	Mode de Transduction
CD94- NKG2A	HLA-E	Inhibiteur ITIM
NKG2D	MIC A- MIC B ULBP	Activateur
NKR-P1A (CD161)	?	Activateur
P 58	HLA-C	Inhibiteur ITIM

Récepteurs NKR du LT γδ

b- Activation du LT γδ :

Le LT γδ est capable de reconnaitre via son TCR et par les NKR activateurs plusieurs types d'antigènes sur la cellule cible (Cellule infectée ou cellule tumorale).

Le signal transmis par le TCR et par les NKR activateurs permettent d'activer la cellule.



Reconnaissance des Ag par le LT γδ

c- *Fonctions effectrices des LT γδ:*

Fonction cytotoxique :

Après activation, les LTγδ tuent leurs cibles en utilisant leur propre machinerie apoptotique qu'ils mettent en route.

L'induction de l'apoptose peut se faire selon deux voies :

- Voie perforines granzymes.
- Voie des récepteurs de mort cellulaire.

Fonction de sécrétion de cytokines :

Le T γδ produit des cytokines type **TNFα et IFNγ** par lesquelles elle agit pour activer différentes cellules tel que les monocytes, les cellules NK, et d'induire la différenciation TH0 en TH1

Le T γδ produit aussi plusieurs molécules chimiotactiques tel que : **MIP-1 α,β, Rantes.**

Fonction d'Immuno-survéillance tissulaire :

Le LT γδ peut détecter au niveau tissulaire le moindre signal de stress des cellules (suite à une infection ou par une dégénérescence tumorale), qui expriment des molécules de stress (MIC-A, MIC-B) ; LE LT γδ activé agit rapidement envers cette cellule stressée en induisant son apoptose.

Elle peut secréter plusieurs molécules chimiotactiques et des cytokines à fin de recruter et d'activer d'autres cellules, Macrophages, NK, LT CD8.